

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/183657>

Please be advised that this information was generated on 2018-04-11 and may be subject to change.

Niets is zo veranderlijk als een tumor

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. JAN BUSSINK

•
inau-
gurele
rede

change perspective

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. JAN BUSSINK



Een tumor is een bewegend weefsel dat groeit en reageert op elke behandeling. Ook de positie van de tumor verandert over kortere en langere tijdsperioden. Dit komt onder andere door beweeglijkheid van organen als gevolg van de ademhaling en wisselingen van blaas en rectumvulling.

Door technische ontwikkelingen, zoals de introductie van de MR-linac, kunnen radiotherapeuten de komende jaren vaker gebruikmaken van een hogere fractiedosis. Dit komt omdat door de beeldsturing een veel kleiner volume gezond weefsel wordt bestraald. De grotere fracties zullen vervolgens een sterker effect op het micromilieu hebben en een sterkere immuunrespons geven. Deze ontwikkeling zijn met moderne beeldvorming op microscopisch en macroscopisch niveau nauwkeurig te volgen. Een en ander zal resulteren in betere tumorcontrole, met een beperkte toename van bijwerkingen.

Jan Bussink (1964, Denekamp) studeerde Geneeskunde aan de Radboud Universiteit en behaalde in 1989 zijn artsexamen. Hierna werkte hij met een fellowship van KWF-Kankerbestrijding in het Laboratorium voor experimentele radiotherapie van het Radboudumc en op het Department of Experimental Radiotherapy van het M.D. Anderson Cancer Center in Houston, USA. Na afronding van de opleiding radiotherapie, in 1997, werkt hij als radiotherapeut en stafid met als aandachtsgebied de longoncologie in het Radboudumc. Tevens is hij hoofd van het Radiotherapy & OncoImmunology laboratory (ROI).

Sinds augustus 2017 is hij hoogleraar Biological and Molecular Imaging in Experimental Radiotherapy aan de Radboud Universiteit.

Radboud Universiteit



NIETS IS ZO VERANDERLIJK ALS EEN TUMOR

Niets is zo veranderlijk als een tumor

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Biological and Molecular Imaging in Experimental Radiotherapy aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 7 december 2017

door prof. dr. Jan Bussink

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Jan Bussink, Nijmegen, 2017

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Geachte rector magnificus, leden van de raad van bestuur, college van bestuur, hooggeleerde collegae, familie en vrienden,

Dames en heren,

Vanmiddag wil ik u meenemen in de wereld van de constant van structuur en van positie veranderende tumor. Een tumor is niet een statische klomp cellen. Een tumor is een bewegend, modulerend weefsel dat groeit en reageert op elke behandeling die er op losgelaten wordt.

Ik hoop u te laten zien hoe we steeds beter in staat zijn hiermee om te gaan en dat we een aantal veranderingen in de tumor kunnen aanbrengen ten gunste van de uitkomst van de behandeling.

Maar wat verandert er nu zoal bij tumoren?

Tijdens de ontwikkeling van een enkele cel tot een complex en ogenschijnlijk chaotisch weefsel, is er een continue wisseling in vraag en aanbod van zuurstof en voedingsmiddelen en een ophoping van afvalstoffen die moeten worden afgevoerd.

Door de intrinsieke drang van weefsels om schade en celverlies te herstellen, zal een tumor zich aanpassen aan de behandeling. Door de behandeling van de tumor kunnen er veranderingen optreden in het micromilieu. Dit uit zich in wisselingen in de beschikbare hoeveelheid zuurstof en voedingsstoffen. Daarnaast treedt er een ophoping van afvalstoffen op en verandert de zuurgraad en de immuunstatus van een tumor. Dit alles beïnvloedt de effectiviteit van de behandeling.

Niet alleen de ontwikkeling binnen de tumor zelf, ook de positie van de tumor verandert over kortere en langere tijdsperioden. Dit komt onder andere door beweeglijkheid van organen als gevolg van de ademhaling en wisselingen van blaas- en rectumvulling.

Dit zijn de onderwerpen waarmee ik me binnen de leeropdracht 'Biological and Molecular Imaging in Experimental Radiotherapy' zal bezighouden.

INTRODUCTIE

Radiotherapie is één van de hoekstenen van de behandeling tegen kanker.

Eén op de drie mensen krijgt kanker en de helft van de patiënten met kanker wordt in het ziektebeloop wel een keer bestraald. Kortom velen van ons krijgen, ook niet-be-roepsmatig, met dit vakgebied te maken.

Radiotherapie en het maken van medische beelden, ook wel 'imaging' genoemd, zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden. Enige tijd nadat Wilhelm Conrad Röntgen had ontdekt dat je met straling foto's kon maken van het skelet, werd ontdekt dat kwaad-

aardige tumoren kleiner werden na blootstelling aan deze magische straling. Figuur 1 toont Röntgen zelf en een afbeelding van een eerste versie van een röntgenapparaat met de bekende hand met ring (Fig 1).

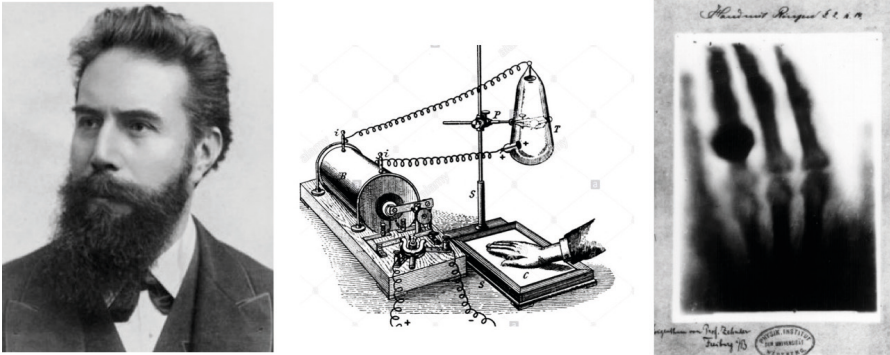


Fig 1. Wilhelm Conrad Röntgen.

Al heel snel werd duidelijk dat verschillende tumoren verschillend gevoelig waren voor straling. Ook bleek al snel dat de gevoeligheid van weefsels voor straling kon worden beïnvloed. In 1909 onderzocht Gottwald Schwartz bij een 11- jarig meisje met een naevus de invloed van pressie op de huid van een radioactief radiumblokje op het effect van de behandeling. Door de druk nam de doorbloeding en dus ook de hoeveelheid zuurstof af in het bestraalde weefsel. Dit tekort aan zuurstof wordt hypoxie genoemd. Duidelijk zichtbaar was dat bij druk en dus lage zuurstofspanning, straling duidelijk minder effectief is want de verkleuring van de huid is dan zichtbaar minder erg (rechteropname in figuur 2). Het resultaat werd al op 15 juni 1909 gepubliceerd, enkele maanden nadat het onderzoek was uitgevoerd (Fig 2).



Fig 2. Het micromilieu beïnvloedt het effect van radiotherapie; 15 juni 1909.

In de decennia daarna is gebleken dat naast intrinsieke resistentie en versnelde celdelingen, hypoxie één van de belangrijkste resistentiemechanismen tegen straling is. Cellen met een tekort aan zuurstof, wat we dus hypoxie noemen, of een totale afwezigheid aan zuurstof, anoxie genoemd, hebben tot drie keer meer straling nodig voor dezelfde hoeveelheid schade vergeleken met dezelfde cellen onder normale omstandigheden.

EEN TUMOR IS EEN COMPLEX WEEFSEL

Een tumor is niet alleen maar een zak met cellen, maar is een weefsel dat bij elkaar gehouden wordt door bindweefsel en dat wordt voorzien van voedingsmiddelen en zuurstof door bloedvaten. Het bloedvatstelsel van een tumor wordt geïnduceerd vanuit de tumorcellen zelf. Dit weten we uit proefdieronderzoek. Want wanneer je een menselijke tumor transplanteert in een muis met beperkte afweer en je nadien genetisch onderzoek doet, dan zie je dat de bloedvatcellen genetisch gezien ‘muis’ zijn en de tumorcellen ‘mens’ zijn. Als je bedenkt dat elke tumor een eigen typische vaatbedarchitectuur heeft, geeft dit al aan hoe belangrijk de tumorcellen zelf zijn voor de totstandkoming van dit vaatbed.

Maar een tumor is nog complexer. Een tumor wordt vaak, tot op zekere hoogte, herkend door het lichaam als iets ongewensts en daarom wordt ons immuunsysteem geactiveerd en bevinden er zich ook veel afweercellen in een tumor.

Nadat de tumorcellen zich onttrokken hebben aan alle controles ontstaat er eerst een tumor die langzaamaan gaat groeien. In figuur 3 is te zien hoe een tumor zich ontwikkelt en telkens verandert van structuur. In rood zijn de bloedvaten zichtbaar, in blauw bloedvaten die ‘werken’ wat je noemt ‘functioneel’ zijn omdat de ingespoten kleurstof, ‘Hoechst 33342’, zichtbaar is rondom de bloedvaten. Tijdens de ontwikkeling maakt eerst een kleine hoeveelheid tumorcellen gebruik van een aanwezig vaatbed. Na verdere groei ontstaat een tumor met een chaotische vaatstructuur. Deze omslag in vaatontwikkeling wordt ook wel ‘vascular switch’ genoemd. Kijk je naar de grootste tumor dan is goed te zien dat er grote regionale verschillen zijn: gebieden die goed doorbloed zijn met voldoende zuurstof en gebieden die slecht doorbloed zijn met een zeer beperkte hoeveelheid zuurstof. Deze hypoxische gebieden zijn aangegeven met de groene kleur. Kortom, een heterogeen zich ontwikkelend en constant veranderend beeld (Hendriksen *et al.*, 2009)(Fig 3).

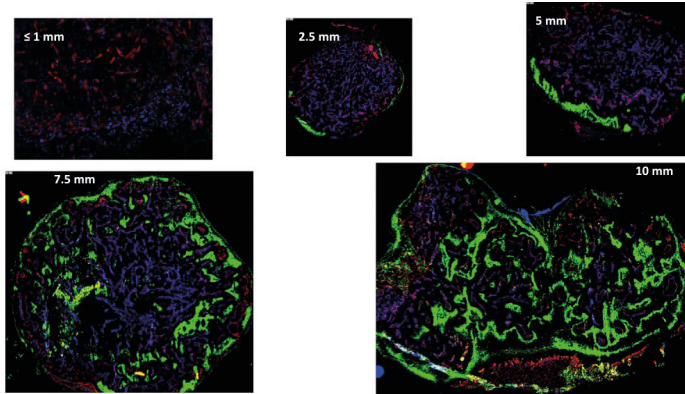


Fig 3. Ontwikkeling van een tumor; veranderingen in het micromilieu (Hendriksen *et al.*, 2009).

Het vaatstelsel dat ik noemde is cruciaal voor een tumor. Normaal gesproken is dit bij gezond weefsel mooi regelmatig opgebouwd. Er is een vaste, beperkte afstand tussen de bloedvaten. Hierdoor worden alle cellen goed van zuurstof en voeding voorzien. De maximale afstand tussen een cel en het meest nabije bloedvat is in de orde van 50 tot 100 micrometer. Omdat er 1000 micrometer in een millimeter gaan betekent dit dat er zich in een millimeter weefsel tussen de 10 en 15 bloedvaten bevinden. De zogenaamde 'vascular cast', links in figuur 4 (Konerding *et al.*, 1989) (Fig 4), is afkomstig van een

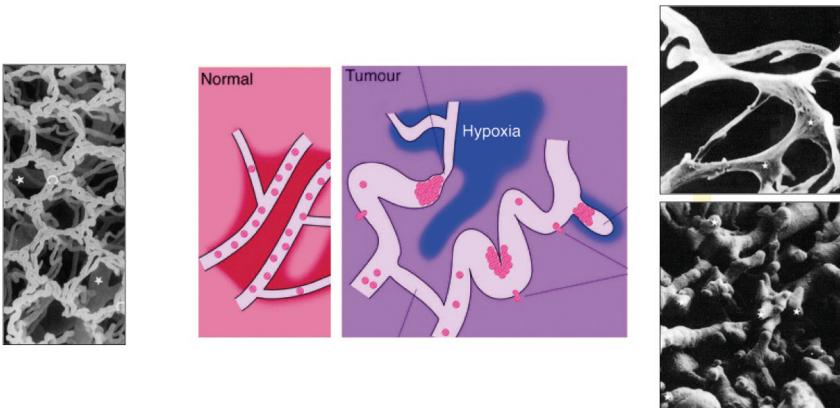


Fig 4. Chaotisch vaatbed in tumoren (Konerding *et al.*, 1989; Wouters and Brown, 1997).

stukje darm waarbij de ordening van de vaten rondom de darmvilli goed zichtbaar is. Bij tumoren is dit anders, tumoren zitten vaak aan de veneuze kant van het bloedvatstelsel waardoor de hoeveelheid zuurstof en de druk in de vaten al wat lager is. Verder is

het vaatstelsel chaotisch opgebouwd met allerlei afwijkingen van de normale situatie zoals: arterio-veneuze-shunts, blind eindigende vaten, breuken in vaatwanden en tijdelijke afsluitingen. De vascular casts, rechts in figuur 4, gemaakt door Moritz Konerding, die afkomstig zijn van tumoren laten zien dat de genoemde afwijkingen 'in het echt' duidelijk zichtbaar aanwezig zijn.

Verder is het ook nog zo dat door de lage drukken in de bloedvaten, in combinatie met tijdelijke afsluitingen, zelfs de richting van de bloedstroom in delen van een tumor tijdelijk om kan draaien.

De dynamiek binnen een tumor kun je goed zien als je wat langer naar dezelfde tumor kijkt (Ljungkvist *et al.*, 2007) (Fig 5). In het voorbeeld van figuur 5 hebben we dat gedaan door twee hypoxie-merkstoffen toe te dienen. Deze twee verschillende merkstoffen zijn toegediend met een aantal uren ertussen. Daardoor krijg je in dezelfde coupe een snapshot van twee tijdstippen.

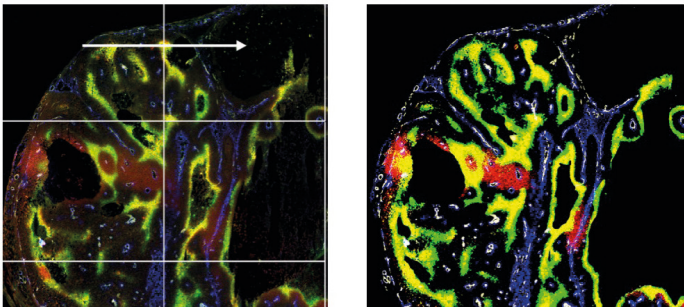


Fig 5. Dynamiek binnen een tumor (Ljungkvist *et al.*, 2007).

Als we ons eerst richten op de groene kleur laat dit zien dat naarmate cellen verder van een vat verwijderd zijn ze minder van zuurstof zijn voorzien; diffusie gelimiteerde hypoxie wordt dat ook wel genoemd. Kijk je naar de rode kleur dan zie je dat er nieuwe gebieden bij gekomen zijn. Er is een groot 'voedend' vat dat als een boomkruin een deel van de tumor van zuurstof en voeding voorziet en op het moment van de toediening van de tweede merkstof was dit vat afgesloten. Ook is er een gebied zichtbaar waar de doorstroming blijkbaar erg vertraagd is tussen de twee toedieningen in. De rode kleur zit namelijk niet meer op een 'diffusie' afstand, maar dichtbij het vat. De doorstroming is verminderd en daardoor zijn ook de cellen die dichtbij het vat liggen nu slecht van zuurstof voorzien. Dit laatste wordt ook wel acute hypoxie genoemd. De gele kleur laat gebieden zien waar er overlap is van de twee hypoxie-merkstoffen, i.e. groen en rood samen geeft de gele kleur.

De genoemde processen vinden plaats onder ‘normale’ omstandigheden in een tumor, dus zonder dat er een behandeling plaatsvindt. Zoals ik al aangaf heeft een cel die slecht voorzien is van zuurstof tot drie keer meer stralingsdosis nodig om gedood te worden vergeleken met een ruim van zuurstof voorziene cel. Een tumor groeit en ontwikkelt zich over een wat langere tijd. Maar dus ook in kortere tijdsperiodes zijn er continue fluctuaties in de doorbloeding en dus ook in de gevoeligheid voor radiotherapie.

HET VERANDERENDE MICROMILIEU EN DE INVLOED VAN RADIOTHERAPIE

Straling zelf heeft ook een sterke invloed op de zuurstofspanning van tumoren. Door straling vertragen een groot aantal functies binnen de cel, het metabolisme neemt af en er is daardoor minder zuurstofgebruik, zichtbaar door de afname van de groene kleur in de middelste opname (Bussink *et al.*, 2000) (Fig 6). Door de vertraging van de celcyclus die hierdoor optreedt, hebben allerlei herstelmechanismen die in stelling komen de tijd om de stralenschade te herstellen. Deze herstelmechanismen zijn veelal van nature al aanwezig in een cel. Dat is noodzakelijk omdat overal om ons heen straling is die cellen zal beschadigen. Evolutionair gezien was het een noodzaak om deze eiwitten die nodig zijn voor het herstellen van door straling geïnduceerde DNA-schade, beschikbaar te krijgen. Wacht je nog wat langer, dan worden de cellen weer hypoxisch met soms uitgebreide necrose, zoals te zien is in de rechter opname, waarbij ook een scala aan afweer-cellen in actie komt.

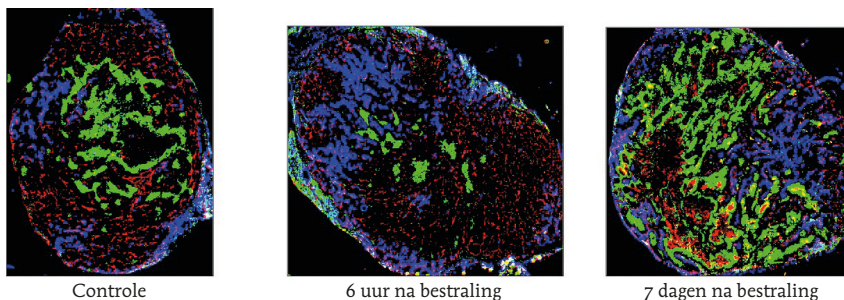


Fig 6. Verandering in hoeveelheid hypoxie na bestraling (Bussink *et al.*, 2000).

MICROSCOPIE EN MACROSCOPIE

Deze microscopische benadering van biologische beeldvorming maakt het mogelijk om de genoemde ontwikkelingen in een tumor zichtbaar te maken. Het voordeel van de hoge resolutie is ook gelijk een nadeel: je kunt in de humane situatie vrijwel nooit een tumor in z'n geheel microscopisch bekijken. Een ander nadeel is dat er vaak stoffen moeten worden toegediend om bepaalde processen zichtbaar te maken en dat het nemen van herhaalde biopoten nodig is. Deze methode wordt in de patiëntenzorg daarom slechts beperkt toegepast.

Ga je richting patiëntenzorg, dan ga je ook met imagen naar een liefst minder invasief maar vooral meer macroscopisch niveau waardoor het oplossend vermogen oftewel de resolutie afneemt (Fig 7) (Bussink *et al.*, 2010). Als de resolutie afneemt, moet je steeds in gedachten houden dat er heel wat biologie geïntegreerd is in één volume-eenheid. Deze volume-eenheden worden ook wel voxels genoemd. In het platte vlak gaat het om een oppervlakte hetgeen pixel wordt genoemd. De details zijn goed zichtbaar in het microscopische plaatje. Een bloedvat in rood, met op toenemende afstand een afname van de paarsgekleurde delende cellen. Nog verder van het vat de afgenomen hoeveelheid zuurstof oftewel de hypoxie in groen. Het raster geeft de pixelgrootte weer van autoradiografie, je krijgt voor elk hokje één getal en dus één grijswaarde. De voxelgroottes van de animal-PET en de klinische-PET zijn nog groter en wederom krijg je voor elk hokje één getal en dus één grijswaarde.

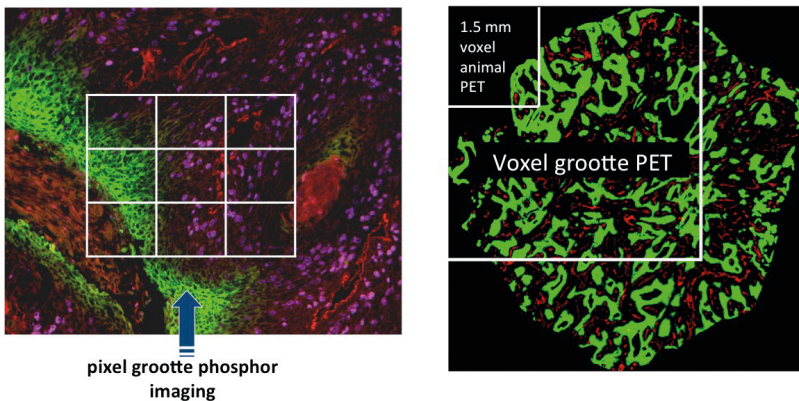


Fig 7. Resolutie neemt af als je van cellulair naar macroscopisch niveau gaat Bussink *et al.*, 2010.

Op macroscopisch niveau kun je functionele en dynamische processen goed bestuderen met bijvoorbeeld de genoemde PET-scanning. Weliswaar is de resolutie betrekkelijk laag, de gevoeligheid en het aantal potentieel beschikbare *tracers* is groot.

Er schuilt een grote kracht in de combinatie microscopie en macroscopie.

Functionele beeldvorming met PET of SPECT heeft een lage resolutie, je kunt dit valideren door te vergelijken met microscopie. Het voorbeeld van figuur 8 laat zien dat een radioactief gemaakte ingespoten merkstof voor hypoxische cellen, CAIX positief in dit geval, deze specifieke cellen identificeert (Huizing *et al.*, 2017 en 'work in progress' (Fig 8). Dat weten we zeker omdat de coupe die gebruikt is voor autoradiografie, in het midden, nadien gebruikt is om ook dezelfde stof aan te kleuren met immunohistochemische technieken, zoals links te zien is. Helemaal rechts is de lagere resolutie SPECT-opname zichtbaar en u ziet dat deze beelden fraai met elkaar in overeenstemming zijn. In

samenwerking met de afdeling nucleaire geneeskunde hebben we dit voor meerdere stoffen onderzocht waaronder groeifactoren en verschillende hypoxische tracers.

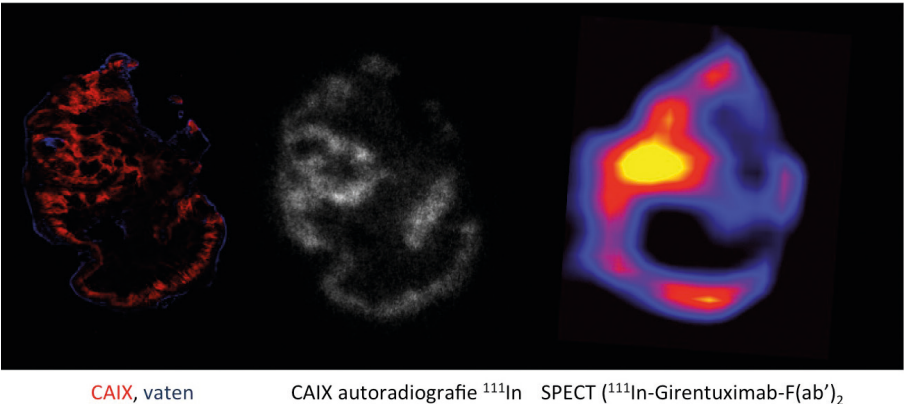


Fig 8. Resolutie neemt af als je van cellulair naar macroscopisch niveau gaat (Huizing *et al.*, 2017).

BEÏNVLOEDING VAN HET MICROMILIEU VAN TUMOREN

Nu we weten dat deze tracers de juiste cellen identificeren kunnen we een stap verder gaan. We kunnen onderzoeken of we ook het manipuleren van het micromilieu kunnen afbeelden. In de pre-klinische setting hebben we dit uitgebreid getest.

Een mooi voorbeeld is de groeifactor receptor ook wel bekend als EGFR. Deze is sterk betrokken bij alle vormen van stralenresistentie. Het heeft onder andere een rol bij het aanzetten tot celdeling en bij het herstel van stralen-geïnduceerde DNA-schade. Sommige tumoren zijn dan ook in staat om in reactie op bestraling dit eiwit versterkt aan te maken waardoor de cellen en het tumorweefsel worden beschermd. Sinds ruim tien jaar zijn er medicamenten beschikbaar die dit eiwit blokkeren, zoals bijvoorbeeld cetuximab.

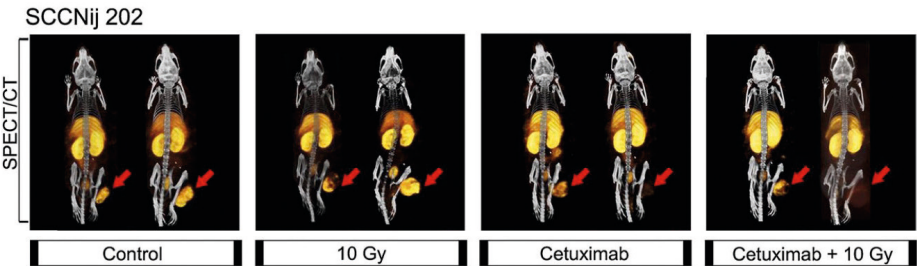


Fig 9. Receptor Imaging voor en na behandeling (van Dijk *et al.*, 2015).

Met een *functional imaging* aanpak, en na validatie, is het gelukt om in de pre-klinische setting te voorspellen of tumoren baat kunnen hebben bij blokkade van dit eiwit in combinatie met radiotherapie. Figuur 9 toont vier setjes van twee opnamen telkens bij dezelfde muis met een tijdsinterval ertussen (van Dijk *et al.*, 2015; van Dijk *et al.*, 2015) (Fig 9). Links de onbehandelde situatie, de tumor wordt over de tijd iets groter, maar de intensiteit van de tracer oftewel de opname per volume-eenheid verandert niet. Na bestraling ziet u een duidelijk meer intensere aankleuring van de tumor. Het derde groepje laat zien dat cetuximab in staat is vrijwel volledig de aanmaak van dit EGFR-eiwit te blokkeren. Tenslotte laat de rechterafbeelding zien dat dit medicament ook in staat is de door de cellen gewenste toename van dit eiwit, door de bestraling veroorzaakt, vrijwel volledig te blokkeren.

We konden dus aantonen dat je met SPECT-imaging kunt zien welke tumoren in staat zijn dit mechanisme te gebruiken en bij welke je succesvol bent in het blokkeren van dit verdedigingsmechanisme. De verandering, geïnduceerd door radiotherapie die ongunstig is voor de uitkomst, kan worden tegengegaan door het blokkeren van dit eiwit *en* dit hele proces kun je volgen met functioneel beeldvormend onderzoek.

VAN HET PROEFDIER NAAR DE PATIËNT

Bij de stap van het proefdier naar de patiënt is er een verdere toename van complexiteit. Niet alle tracers zijn nog goedgekeurd voor de kliniek en ze zijn bovendien erg kostbaar. Daarom zijn we gestart met de meest beschikbare tracer, FDG. FDG is radioactief gemaakt glucose, zeg maar suiker. Het is daarom een stof die vooral het metabolisme in kaart brengt oftewel, waar wordt veel suiker gebruikt waar weinig. Daar waar veel suiker wordt gebruikt stapelt FDG. Hersenen en het hart gebruiken veel suiker en zijn daarom goed zichtbaar op een PET-scan. Veel tumoren gaan onhandig om met suiker en hebben er daarom veel van nodig voor de energievoorziening en dit is de reden dat FDG-PET geschikt is voor het afbeelden van verschillende tumorsoorten bij mensen.

Wij hebben in een aantal klinische studies gekeken naar het metabolisme in relatie tot FDG-PET-scans. Hiervoor hebben we vooral het niet-kleincellig longcarcinoom onderzocht.

In tumormateriaal van patiënten die een resectie hadden ondergaan hebben we gevonden dat de twee grote groepen van longtumoren, adenocarcinomen en plaveiselcelcarcinomen, een verschillend metabolisme hebben. Adenocarcinomen gebruiken vooral aerobe glycolyse voor hun energievoorziening. Ze verbranden dus suiker zonder zuurstof te gebruiken terwijl dat wel voorradig is. Als suiker wordt verbrand zonder zuurstof te gebruiken levert dit een stuk minder energie op dan wanneer er wel zuurstof wordt gebruikt. Het rendement is dan enorm slecht, dat is dan eigenlijk maar 5 procent. Plaveiselcelcarcinomen zijn meer fysiologisch, dus die worden pas glycolytisch als er

een zuurstoftekort is. Op microscopisch niveau konden we dit zichtbaar maken. De kleuren-opnamen links in figuur 10 laten de meer fysiologische situatie zien van de plaveiselcelcarcinomen (Meijer *et al.*, 2012; Schuurbijs *et al.*, 2014) (Fig 10). Het eiwit dat glucose de cel in transporteert, GLUT1, neemt toe naarmate je verder van het groen gekleurde bloedvat komt. Op die plek is minder zuurstof en vindt door glycolyse van dit glucose meer verzuring plaats. Door deze verzuring stimuleert de cel eiwitten die ervoor zorgen dat dit zuur uit de cel wordt verwijderd, hier hebben we zo'n eiwit, CAIX, afgebeeld. De FDG-PET-scans lieten ditzelfde beeld zien. Na het kwantificeren van de PET-scans is er een duidelijk verschil in opname van de tracer tussen plaveiselcelcarcinomen en adenocarcinomen. De FDG-PET-data rechts, laten zien dat binnen de adenocarcinomen de metabool-actiefste tumoren de slechtste prognose hebben.

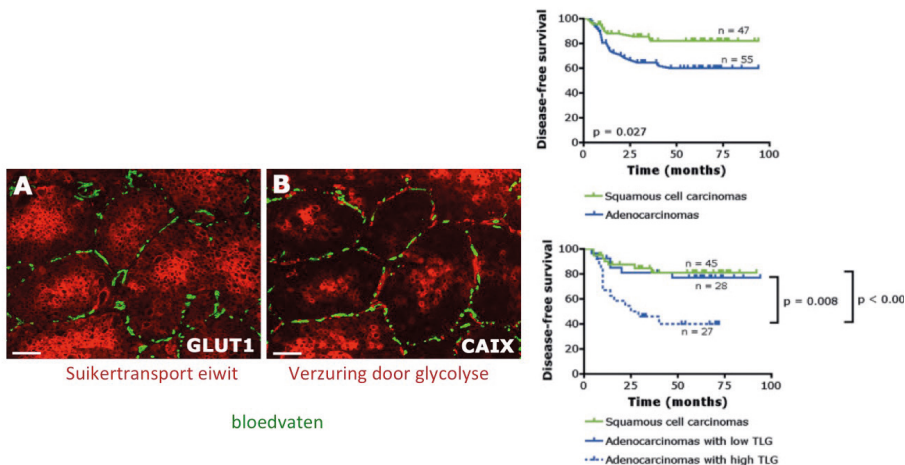


Fig 10. Longkanker en FDG-PET; verschillen in subtypen (Meijer *et al.*, 2012, Schuurbijs *et al.*, 2014).

In een andere klinische studie hebben we aangetoond dat de FDG-tracer goed kan worden ingezet om juist veranderingen in het metabolisme als gevolg van chemoradiotherapie te voorspellen (Usmanij *et al.*, 2013) (Fig 11).

Er werd namelijk een tweede PET-scan in de tweede week van de behandeling gemaakt welke werd vergeleken met de uitgangs PET. De veranderingen in die eerste twee weken bleken te voorspellen hoe de uitkomst van de volledige behandeling was. Met deze methode kun je dus al heel vroeg in de behandeling zien of deze effectief is en dus niet pas 3 tot 6 maanden na afronding van de behandeling.

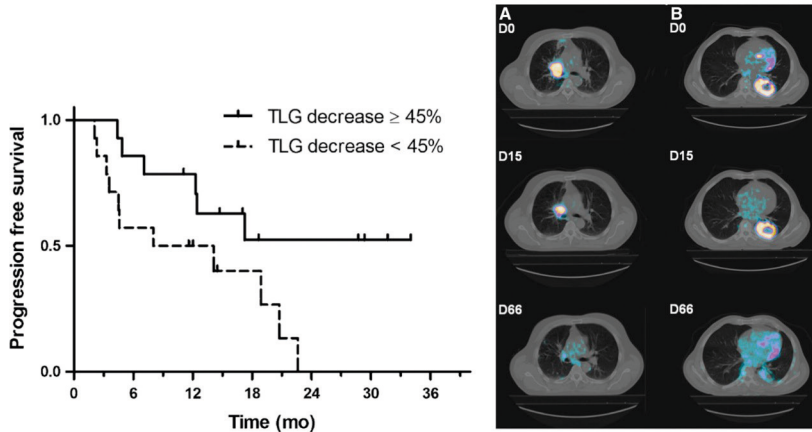


Fig 11. Longkanker; vroege afname PET-sigitaal en prognose (Usmanij *et al.*, 2013).

DE KRACHT VAN LONGITUDINALE, FUNCTIONELE BEELDVORMING.

Bij longitudinale, functionele beeldvorming is elke patiënt z'n eigen controle, een soort mini-experiment. Er wordt een behandeling gestart welke als optimaal voor de grote groep geldt waarvan je de effectiviteit in de individuele patiënt zelf test. Is het te verwachten resultaat onvoldoende, dan moet de behandeling worden aangepast; de bijwerkingen wegen dan niet op tegen de uitkomst. Indien voorhanden, kan er op een andere behandeling worden overgegaan. Het zal nog wel enige tijd duren voor dit toegepast wordt in de kliniek, daar zijn vele redenen voor, maar kosten vormen hier een belangrijk onderdeel van.

WAT GAAT DE TOEKOMST BRENGEN

De toekomst voorspellen is gemakkelijk of het uitkomt is wat anders.

Er is het bekende verhaal van Thomas Watson, de voorzitter van IBM, die in 1943 dacht dat er wereldwijd misschien een markt zou zijn voor vijf computers. In een ander meer recent voorbeeld uit 1997 sprak Nathan Myhrvold van Microsoft, de legendarische woorden: 'Apple is al dood'. Tenslotte een voorbeeld wat dichterbij de oncologie dat gaat over Cisplatinum. Eind jaren '70 leek dit bij eerste klinische toepassing een revolutionair medicijn waarmee elke vorm van kanker genezen zou kunnen worden. Zodanig zelfs dat radiotherapie snel obsoleet zou worden. Maar dat klopte achteraf toch ook niet helemaal.

BIJZONDERE TIJDEN VOOR DE ONCOLOGIE IN HET ALGEMEEN EN DE RADIOTHERAPIE IN HET BIJZONDER

De snelle ontwikkelingen in de chirurgie, met scopische en robotondersteuning maken de ingrepen steeds minder invasief. *Targeted agents* zitten in een achtbaan; na de aanvankelijke stormachtige berichten viel het wat tegen. Maar inmiddels weten we dat we beter moeten selecteren. Heel vaak betekent een behandeling tegen kanker de combinatie van lokale therapie en systeemtherapie. Hierbij zal radiotherapie een belangrijke rol blijven spelen als één van de hoekstenen van de oncologische zorg.

Binnen de radiotherapie zijn er veel ontwikkelingen. Bij een tweetal hiervan wil ik langer stilstaan omdat die sterk verbonden zijn met deze leerstoel en mijns inziens de komende jaren nadrukkelijk een stempel gaan drukken op het onderzoek binnen dit vakgebied. Dat zijn de combinatie radiotherapie en immuuntherapie en hoog-precieze radiotherapie.

DE COMBINATIE RADIOTHERAPIE EN IMMUNOTHERAPIE

Voor mensen, zoals ik, die niet met immuuntherapie zijn opgegroeid is dit een complex vakgebied. Ik denk eigenlijk dat dit ook wel geldt voor mensen die hier wel mee opgegroeid zijn. Mijn onderzoeksachtergrond ligt erg sterk in de tumorbiologie en radiobiologie. Van daaruit hebben we veel onderzoek gedaan naar het micromilieu van tumoren, u zag daar voorbeelden van.

In de eerste overleggen die we hadden voor ons nieuwe laboratorium waarbij een immunologische groep zich aansloot bij ons laboratorium voor experimentele radiotherapie, ging het vaak over het 'micromilieu' van tumoren. Voor mij was dat hypoxie, proliferatie, groeifactoren en necrose. Vanuit immunologisch standpunt was dat de interactie tussen tumorcellen en de verscheidenheid aan cellen betrokken bij de afweer. Het openingssymposium vorige week van ons nieuwe lab had dan ook geen betere titel kunnen hebben dan 'Radiotherapy meets Immunology'.

Als je vervolgens de tijd neemt om elkaar te begrijpen begin je ook steeds beter de interacties te snappen. Hypoxie resulteert in glycolyse hierdoor krijg je een verzuring van het extracellulaire milieu. Deze omstandigheid dempt het immuunsysteem en tumorcellen vinden dit fantastisch (Meijer *et al.*, 2012) (Fig 12). Met een paar adequate mutaties is het voor sommige cellen daar goed toeven. Het resultaat is dan: een cel die zich heeft aangepast aan een lage zuurstofspanning, die daardoor resistent is voor radiotherapie en een immuunsysteem aantreft dat ter plaatse faalt.

De oplossing lijkt nu binnen handbereik te komen: je kunt de radiotherapie optimaliseren, de zuurstofspanning verbeteren en je moet zorgen dat het immuunsysteem de kwaadaardige cellen beter gaat herkennen als foute cellen. Kortom het immuunsysteem moet ook een handje geholpen worden.

Dit waren dan ook de thema's van het openingssymposium van ons Radiotherapy and OncoImmunology (ROI) laboratory op 1 december jongleden. (Fig 13).

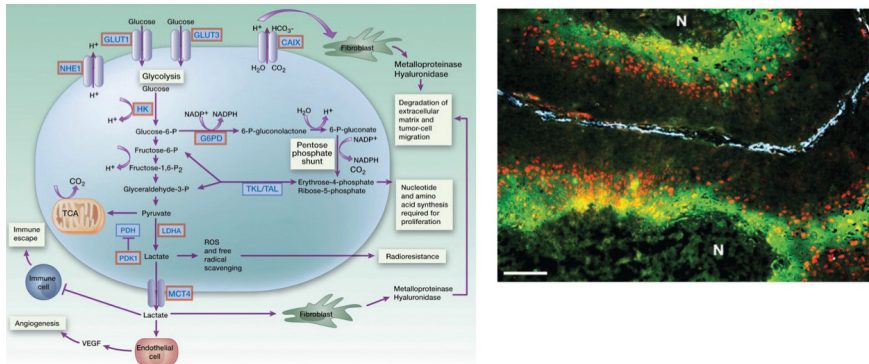


Fig 12. Slechte zuurstofvoorziening leidt tot weerstand tegen radiotherapie en is immuunsuppressief (Meijer *et al.*, 2012).

Er is al lang nagedacht over deze combinatie. Radiotherapie beschadigt cellen, deze fragmenten worden door afweercellen herkend en zorgen vervolgens dat ons immuunsysteem deze kankercellen herkent als schadelijk en ruimt ze op hetgeen ook wel 'autovaccinatie' wordt genoemd. Ik heb hier te weinig tijd om ons feestelijke openingssymposium samen te vatten, maar Bill McBride (UCLA, VS) sprak als keynote speaker over 'Autovaccination Revisited; a Century of Lost and Found', hetgeen al aangeeft dat dit idee een lange geschiedenis heeft. Nu lijkt er eindelijk meer mogelijk te zijn omdat de medicamenten beschikbaar komen die hiervoor noodzakelijk zijn. Want het is nog niet zo lang geleden dat er wereldwijd minder patiënten immuuntherapie kregen dan er in Nijmegen op één dag bestraald werden. De combinatie immuuntherapie en radiotherapie gaat een grote stap voorwaarts zetten in de behandeling van kanker.



Fig 13. Logo 'Radiotherapy & OncoImmunology laboratory'.

MAAR ER IS NOG O ZO VEEL DAT WE NIET WETEN

Wanneer moet je gaan stralen?

Vlak voor, tijdens, of na immuunmodulatie? Maar wat zijn de bijwerkingen van deze nieuwe middelen in combinatie met radiotherapie? We moeten altijd voorzichtig zijn met gelijktijdige toediening. Uit studies lijken we inmiddels te kunnen afleiden dat immuuntherapie gecombineerd met radiotherapie slechts een beperkte toename van de bijwerkingen geeft.

Je kunt de immuunmodulatie ook na de bestraling toepassen zodat de zelfvaccinatie wat tijd krijgt om zich te ontwikkelen. In een recente studie (Shaverdian *et al.*, 2017) is aangetoond dat patiënten met een uitgezaaide longkanker die ‘ooit’ zijn bestraald, significant beter reageren op immuunmodulatie dan patiënten die ‘nooit’ zijn bestraald. Dit effect lijkt beperkt, maar het vormt het onweerlegbare bewijs van dit fenomeen. En let wel het interval tussen de bestraling en de immuunmodulatie was gemiddeld bijna tien maanden en is dus bewijs voor een langdurig aanhoudend effect.

De onlangs gepubliceerde *Pacific trial* in longkanker is een tweede doorbraak geweest (Antonia *et al.*, 2017). Immuuntherapie voorafgegaan door chemo-radiotherapie bij stadium III niet-kleincellig longcarcinoom zorgt voor een enorme toename van de ziektevrije overleving. Dit is indrukwekkend voor een ziektestadium waar de laatste jaren vrijwel geen vooruitgang werd geboekt.

Hoe hoog moet de bestralingsdosis zijn die we geven?

Per definitie zorgt radiotherapie voor mitotische celdood, hetgeen zoveel betekent dat pas als een cel gaat delen deze erachter komt dat ze is bestraald en dan gaan beide dochtercellen dood. Een tumor heeft tijd nodig om te groeien en heeft een zekere tijd nodig om na bestraling te slinken.

Maar dat is toch wat te gemakkelijk. Zo blijkt dat als een bestralingsfractie boven de 5 tot 8 Gy komt er andere schade ontstaat en is er een sterker effect op het micromilieu. Inmiddels is duidelijk dat die grotere fracties ook een sterker immunogeen effect hebben dan de kleinere fracties. We zullen de komende jaren uitzoeken wat de optimale dosis radiotherapie is als deze gecombineerd wordt met immuuntherapie.

Hoe kunnen we langduriger het micromilieu beïnvloeden?

Tumoren gaan over het algemeen onhandig om met suiker, en daardoor gebruiken ze er erg veel van met een vracht aan afvalstoffen tot gevolg. Deze afvalstoffen verzuren het extracellulaire milieu met alle eerder genoemde nadelige gevolgen van dien. Hoe kunnen we het metabolisme beïnvloeden? Dat kan bijvoorbeeld met *Metformine*, het anti-diabeticum, dit verbetert namelijk de zuurstofvoorziening door het metabolisme te mo-

duleren in tumoren. Een klinische studie bij prostaatkanker liet zien dat patiënten die tijdens de bestraling in verband met diabetes dit metformine gebruikten betere resultaten bereikten dan de patiënten die dit niet deden. Pre-klinisch zijn we dit nu aan het testen. We onderzoeken niet alleen het effect op microscopisch niveau, maar kijken ook of dit met moderne beeldvorming te monitoren is.

Wat is het volume dat we gaan bestralen?

Het adagium is altijd geweest dat elke tumorcel met radiotherapie moet worden uitgeschakeld. Vaak worden daarom gebieden rondom de tumor uit voorzorg meebestraald. Dat zijn dan vooral de klierregio's waarop de tumor draineert. Het is alleen wel zo dat als tumorcellen door radiotherapie beschadigd worden de fragmenten als epithoop kunnen dienen voor het afweersysteem. Dus een intact afweersysteem in de buurt van de tumor kan wel eens van groot belang zijn voor een systemisch effect van radiotherapie als je dit geeft in combinatie met immuuntherapie.

Technische ontwikkelingen van beeldgestuurde radiotherapie

Verbetering van beeldgestuurde radiotherapie is noodzakelijk om hoog-precieze radiotherapie te gebruiken zodat veranderende posities van een tumor, bijvoorbeeld door de ademhaling, adequate bestraling niet in de weg kan staan.

Het gebruik van beeldvormende technieken rondom de bestraling wordt ook wel *Image Guided of High Precision Radiotherapy* genoemd. Als er gebruik wordt gemaakt van beeldvormende technieken tijdens de bestraling waarbij bestralingsvelden worden aangepast, wordt gesproken over *Image Guided Adaptive Radiotherapy*.

De belangrijkste uitdaging bij alle vormen van radiotherapie of het nu deeltjes, protonen of fotonen zijn, is de imaging tijdens de bestraling. In het gunstigste geval kan er gebruik worden gemaakt van *cone beam* CT imaging of EPID's. De beeldkwaliteit hiervan is altijd matig. Ook kun je alleen maar kijken naar een doelgebied vlak voor of vlak na de bestraling en nooit tijdens het eigenlijke proces van de bestraling zelf. Bovendien is afbeelden van de tumor zelf door deze matige beeldkwaliteit lastig en kijk je vooral naar de omgeving van de tumor, dus vaak het skelet.

Een doorbraak: de mr-linac

In dit hybride apparaat is een volwaardige MR-scanner geïntegreerd met een volledige lineaire versneller. Er is sprake van complexe technologie. Recent zijn de grootste obstakels om dit klinisch toepasbaar te maken overwonnen. Ultiem voordeel van dit apparaat is dat er tegelijk met de bestraling gekeken kan worden naar de tumor zelf. Je kunt hierdoor dus bijvoorbeeld gaan bestralen op het ritme van de ademhaling. Eindelijk kan de set-up variatie die nodig is voor de ademhalingsbewegingen, worden verkleind. Hierdoor worden stereotactische bestralingen voor meerdere plaatsen in het lichaam mogelijk.

Omdat met behulp van MR, weefselcontrast onder het diafragma zichtbaar is, kan stereotactische bestraling in de buik en het bekken sterk worden verbeterd.

Darmen zijn erg gevoelig voor radiotherapie. Bovendien is er een grote dag-tot-dag variatie in de ligging van darmen. Met behulp van de MR-linac kun je hier rekening mee houden. Je geeft eventueel per dag een andere bestralingsdosis en stopt met de behandeling als de totale dosis voldoende is.

Verder is het natuurlijk zo dat organen rond het diafragma behoorlijk bewegen door de ademhaling en dan kan het doelgebied dus ook altijd in de nabijheid van darmen komen te liggen. Met deze apparatuur is 'ademhaling-gestuurde radiotherapie' betrouwbaar mogelijk. Je hoeft niet meer het hele traject die de tumor tijdens de ademhaling aflegt te bestralen, zeg maar een cilinder. Je bestraalt bij ademhaling inhouden en dan alleen de tumor zelf. Als de patiënt weer doorademt en de tumor uit de bundel verdwijnt, schakelt het apparaat uit.

Door deze technische ontwikkelingen kunnen we de komende jaren vaker gebruikmaken van een hogere dosis per fractie. Hierdoor heb je een kleiner aantal bestralingsfracties nodig. Ondanks deze hogere bestralingsdoses per fractie is er geen sprake van toename van de bijwerkingen maar juist van een afname. Dit komt omdat door de beeldsturing een veel kleiner volume gezond weefsel wordt bestraald. De grotere fracties zullen vervolgens een sterker effect op het micromilieau hebben *en* een sterkere immunrespons geven. Een ongekende kans voor de behandeling van kanker.

Samengevat

We zijn dus steeds beter in staat om te gaan met ongewenste veranderingen van de tumor en we zijn beter in staat gewenste veranderingen aan te brengen. Dit kunnen we met moderne beeldvorming op microscopisch en macroscopisch niveau volgen zowel op de korte als op de langere termijn.

Dames en heren,

Ik heb u proberen te laten zien dat er ontzettend veel veranderingen plaatsvinden in de levenscyclus van een tumor. Of het zo is dat werkelijk *niets* zo veranderlijk is als een tumor laat ik aan uw eigen oordeel over

WOORD VAN DANK

Allereerst wil ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc danken voor deze benoeming.

Hooggeleerde Van der Kogel, beste Bert. Jij hebt me enthousiast gemaakt voor de radiobiologie en bent steeds mijn mentor geweest. Ik ben altijd onder de indruk geweest van jouw grote visie op het vak. We hebben samen heel wat congressen bezocht, en honk-

bal- en basketbalwedstrijden gekeken. Nu zijn eindelijk de Houston Astro's kampioen. Hooggeleerde Kaanders, beste Hans. Sinds mijn wetenschappelijke stage in 1988 hebben we samen veel onderzoek gedaan. Jouw analytisch vermogen is groot en heeft dan ook altijd erg bijgedragen aan onze projecten.

Hooggeleerde Brock, dear Bill. The next top scientist I had the priveledge to work with. It was fantastic to work at the MD Anderson Cancer Center in the department of experimental radiotherapy. Also, you learned us to really appreciate the weird and wonderful city of Houston.

Hooggeleerde Van Daal, beste Willem. In 1990 kon ik aan de slag als ANIOS en ergens in dat voorjaar op een aparte, maar vrolijke vrijdagmiddag deed je de toezegging voor een opleidingsplaats. Jij hebt al vroeg de visie gehad hoe een afdeling radiotherapie eruit moet zien.

Hooggeleerde Leer, beste Jan Willem. Onder jouw leiding hebben we succesvol kunnen bouwen aan de wetenschap binnen onze afdeling.

Hooggeleerde Poortmans, beste Philip. Je was maar kort in Nijmegen; gelukkig heb je ons onderzoek altijd gesteund.

Hooggeleerde Marres, beste Henri. Als hoofd *ad interim* heb je een scherp oog voor de positie van de radiotherapie in ons ziekenhuis in deze roerige tijden.

Zeergeleerde Van der Maazen, beste Richard, ik kan me geen betrouwbardere collega en vriend voorstellen dan jij!

Zeergeleerde Schinagl, beste Dominic, brother in arms binnen de longoncologie; nog zo'n betrouwbare collega!

Zeergeleerde Smeenk, beste Robert Jan, ook lid van ons team en *solid as a rock*.

Zeergeleerde Span, beste Paul. We hebben al heel wat onderzoek samen gedaan nadat we door Vivian Tjan voor het eerst met elkaar in contact gekomen zijn. Ik ben heel blij dat ik jou als collega en vriend heb.

Hooggeleerde Adema, beste Gosse. Na een woelige periode inclusief verbouwing zitten we sinds juli van dit jaar ook fysiek met de groepen bij elkaar. We hebben een mooie toekomst voor de boeg met ons ROI (*Radiotherapy & OncoImmunology laboratory*).

Ons o zo dierbare lab; wat is dit een enorm inspirerende groep. We hebben een jaar lang nog gesproken over 'TIL', 'oude groep' en 'oude lab'. We doen dat steeds minder en ik denk dat we vanaf 1 januari 2018 een strafpot maken waarin een donatie gedaan wordt door iedereen die deze termen nog gebruikt.

De staf radiotherapie en de hele afdeling. Vrijwel elke patiënt is lovend over de aandacht en zorg die wij hier bieden. We moeten er trots op zijn dat we ondanks de enorme druk, elke dag weer in staat zijn deze topprestatie te leveren. Daarnaast lukt het ook altijd om samen hoogstaand onderzoek te verrichten.

Door de jaren heen heb ik met heel wat mensen mogen samenwerken, zowel in Nederland als daarbuiten waaronder in Maastricht met Kasper Rouschop, Ludwig Dubois, Marc Vooijs en Philippe Lambin. Maar ook met de radiotherapie en radiobiologie afdelingen in Aarhus, Dresden, Toronto en Madison.

Hooggeleerde Boerman, De Geus-Oei en Oyen; beste Otto, Lioe-Fee en Wim; de opdracht van deze leerstoel geeft al aan hoeveel dank ik jullie verschuldigd ben; ik vind het ontzettend jammer dat we nu veel windstreken vertegenwoordigen.

Promovendi en gepromoveerden: jullie zijn essentieel voor de voortgang van het onderzoek. Het is altijd een feestje om met jullie samen te werken. Jullie enthousiasme gaat gelukkig nooit verloren.

Natuurlijk ben ik ook dank verschuldigd aan de leden van de longtumor werkgroepen in het Radboudumc en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis.

Patiënten bedanken klinkt altijd als een cliché, maar het feit is gewoon dat patiënten een onlosmakelijk onderdeel van het onderzoek vormen. Helaas is de wetgeving rondom onderzoek exponentieel complex en vooral tijdrovend geworden. Ik hoop dat we deze laatste trend ooit eens kunnen doorbreken, en dat het gezonde verstand weer zal gaan zegeviereren.

Dank ook voor Simon and Garfunkel, *for obvious reasons*.

Papa en mama; heb jullie steun altijd gehad ook al was het misschien niet altijd duidelijk voor jullie wat ik daar nou precies aan 't doen was in Nijmegen. Dank daarvoor.

Joke, Koen en Dorthé,

In 'de Busjes' houden we altijd contact waar we ook zijn. Met jullie als mijn steun en toeverlaat staat altijd alles in het juiste verband en ik met de voetjes op de vloer.

Lieve Koen en Dorthé, ben zo blij met jullie en zo trots, daar heb ik geen woorden voor, ik denk en hoop dat jullie dat weten.

Lieve Joke, ik heb altijd kunnen rekenen op jouw steun. We zullen nooit weten of er echt beertjes op brommers waren in 1975 bij dat circus. We hebben een prachtige toekomst voor de boeg!

REFERENTIES

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929.
2. Bussink J, Kaanders JHAM, Rijken PFJW, Raleigh JA, van der Kogel AJ. Changes in blood perfusion and hypoxia after irradiation of a human squamous cell carcinoma xenograft tumor line. *Radiat Res*. 2000 Apr;153(4):398-404.
3. Bussink J, van Herpen CM, Kaanders JH, Oyen WJ. PET-CT for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):661-9.
4. Hendriksen EM, Span PN, Schuurin J, Peters JPW, Sweep F, van der Kogel AJ, Bussink J. Angiogenesis, hypoxia and VEGF expression during tumour growth in a human xenograft tumour model. *Microvasc Res*. 2009 Mar;77(2):96-103.
5. Huizing FJ, Hoebe BAW, Franssen G, Lok J, Heskamp S, Oosterwijk E, Boerman OC, Bussink J. Preclinical validation of ¹¹¹In-girentuximab-F(ab')₂ as a tracer to image hypoxia related marker CAIX expression in head and neck cancer xenografts. *Radiother Oncol*. 2017 Sep;124(3):521-525.
6. Konerding MA, Steinberg F, Streffer C. The vasculature of xenotransplanted human melanomas and sarcomas on nude mice. I. Vascular corrosion casting studies. *Acta Anat (Basel)*. 1989;136(1):21-6.
7. Ljungkvist ASE, Bussink J, Kaanders JHAM, van der Kogel AJ. Dynamics of hypoxia measured with bioreductive hypoxic cell markers. *Radiat Res*. 2007 Feb;167(2):127-45.
8. Meijer TWH, Schuurbiers OCJ, Kaanders JHAM, Looijen-Salamon MG, de Geus-Oei L-F, Verhagen AFTM, Lok J, Rademakers SE, van der Heijden HFM, Span PN, Bussink J. Correlations and prognostic value of GLUT1 and MCT4 expression and vascular density in non-small cell lung cancer: the adenocarcinomas versus the squamous cell carcinomas. *Lung Cancer*. 2012 Jun;76(3):316-23.
9. Meijer TWH, Kaanders JHAM, Span PN, Bussink J. Targeting hypoxia, HIF-1 and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. *Clin Cancer Res*. 2012 Oct 15;18(20):5585-94.
10. Schuurbiers OC, Meijer TW, Kaanders JH, Looijen-Salamon MG, de Geus-Oei LF, van der Drift MA, van der Heijden EH, Oyen WJ, Visser EP, Span PN, Bussink J. Glucose metabolism in NSCLC is histology-specific and diverges the prognostic potential of ¹⁸F-FDG-PET for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2014 Oct;9(10):1485-93.
11. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, Garon EB, Lee P. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul;18(7):895-903.
12. Usmanij EA, de Geus-Oei L-F, Troost EGC, Peters-Bax L, van der Heijden EH, Kaanders JHAM, Oyen WJG, Schuurbiers OCJ, Bussink J. ¹⁸F-FDG-PET Early Response Evaluation of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer treated with Concomitant Chemo-Radiotherapy. *J Nucl Med*. 2013 Sep;54(9):1528-34.
13. Van Dijk LK, Boerman OC, Franssen GM, Kaanders JHAM, Bussink J. ¹¹¹In-Cetuximab-F(ab'), SPECT and ¹⁸F-FDG PET for Prediction and Response Monitoring of Combined-Modality Treatment of Human Head and Neck Carcinomas in a Mouse Model. *J Nucl Med*. 2015 Feb;56(2):287-92.

14. Van Dijk LK, Boerman OC, Kaanders JHAM, Bussink J. PET Imaging in Head and Neck Cancer Patients to Monitor Treatment Response: A Future Role for EGFR-Targeted Imaging. *Clin Cancer Res.* 2015 Aug 15;21(16):3602-9.
15. Wouters BG, Brown JM. Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the “hypoxic fraction” in determining tumor response to fractionated radiotherapy. *Radiat Res.* 1997 May;147(5):541-50.